

Galectin-4 与肿瘤相关性的研究进展*

王李秦^{1,2}, 魏绪仓² (1. 西安医学院, 西安 710068; 2. 陕西省人民医院血液病研究室, 西安 710068)

摘要: Galectin-4 是半乳凝集素(galectins)亚家族成员, 广泛分布于各种动植物组织中, 并参与各种如细胞增殖、凋亡、黏附、信号转导等功能。近几年, Galectin-4 在生理及病理过程中所起的作用正日益受到人们的重视。目前发现 Galectin-4 的低表达与结肠癌、肝癌、肺癌、尿路上皮癌等多种肿瘤的预后不良相关, 有望成为判断肿瘤预后的可靠检测指标。

关键词: 半乳凝集素-4, 肿瘤

中图分类号: R730.43 **文献标志码:** A **文章编号:** 1671-7414(2019)01-161-04

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2019.01.042

Research of Galectin-4 in Tumor

WANG Li-qin^{1,2}, WEI Xu-cang² (1. Xi'an Medical University, Xi'an 710068, China; 2. Department of Hematology Laboratory, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an 710068, China)

Abstract: Galectin-4 is a member of Galectins subfamily, widely distributed in various animal and plant tissues, and is involved in various functions such as cell proliferation, apoptosis, adhesion and signal transduction. In recent years, galectin-4 plays an increasingly important role in physiological and pathological processes. Although there is no unified conclusion on the expression of galectin-4 in the tissues of various types of tumors, it has been found that the low expression of galectin-4 is related to the poor prognosis of colon cancer, liver cancer, lung cancer, urinary tract epithelial cancer and other tumors, making it possible to become a reliable indicator for the prognosis of tumors.

Keywords: galectin-4, tumor

目前发现的半乳凝集素(galectins)共有15个家族成员, 广泛存在于各种生物体内, 包括脊椎动物、无脊椎动物, 甚至原生生物中^[1]。每个 galectin 都含有1个或2个糖识别结构域(CRD), 根据 CRD 组成的不同可将 galectins 分为3个亚家族: ①原型 galectin: 含有一个 CRD, 包括 galectin-1, 2, 5, 7, 10, 11, 13, 14, 15; ②串联重复型 galectin: 含两个不同但同源的 CRDs, 包括 galectin-4, 6, 8, 9, 12; ③嵌合型 galectin: 只有 Galectin-3, 它含有一个 C 末端的单一 CRD 结构域和一个长的 N 末端结构域。其中, galectin-4 广泛表达于各种正常组织和肿瘤组织中, 参与多种生理和病理过程, 如细胞增殖、凋亡、黏附、信号转导、免疫应答、炎症反应的激活及前体 mRNA 剪接作用的调节^[2-5]。本文将从 galectin-4 的生物学特性开始探讨, 阐明它与各系统肿瘤之间的关系。

1 galectin-4 的生物学特性 galectin-4 属于串联重复型 galectin, 是一个 32KDa 的糖蛋白, 隶属于动物外源凝集素家族。galectin-4 由 β -半乳糖苷与 2 个保守的结构域组成, 这也是第一个发现的一个多肽链中有两个糖识别域的半乳凝集素亚家族成员。正如串联重复型 galectin 的特点, 这 2 个识

别域不同但却同源的结构域分别为: CRD1(N 端)和 CRD2(C 端), 每个 CRD 大约有 130 个氨基酸残基, 它们的平均分子量在 16-17kDa, 这些残基富含脯氨酸和甘氨酸, 并且对组织蛋白酶敏感^[6]。但是所有的氨基酸序列只有 40% 一致^[7], 这导致两个 CRD 的黏连特异性完全不同, 因此可以结合不同的配体。在基因层面, galectin-4 是由单基因 LGALS4 编码的, 与蛋白质一致^[8-9]。

galectin-4 这个难溶的细胞成分稳定存在于细胞膜的微绒毛上, 帮助细胞进行脂质转运及在低蛋白环境中生存。因其在细胞间及细胞膜上的这种稳定性, 它的表达一直被当作上皮细胞分化的标记^[10-11]。尽管 galectin 大部分成员均经过非经典途径向胞外分泌, 但体外研究表明 galectin-4 可能参与了顶端膜泡运输^[12], 因此, 即使它不像其它绝大多数 galectin 成员一样具有特异的定位序列, 但也可在细胞质及细胞核中发现它的踪影^[13]。

在健康的个体中, galectin-4 主要表达于胃肠道的上皮细胞腔内, 其作为一种先天性免疫介质, 具有杀菌活性^[14]。但目前发现其只能杀死可表达血型抗原的大肠埃希菌(E. Coli), 对其他不表达血型抗原的细菌并没有杀伤作用。这种杀伤作用是

* 基金项目: 西安市科技计划 201805095YX3SF29(9)。

作者简介: 王李秦(1992—), 女, 在读硕士研究生, 主要研究方向: 分子检验, E-mail: xpw1qd@163.com。

通讯作者: 魏绪仓, 男, 主任技师, 研究员, 主要研究方向: 血液病形态诊断, E-mail: weixucang62@sina.com。

通过 CRD2 结构域介导的,反应迅速,同时没有补体依赖性, *E. Coli* 可能会产生针对这些抗原的自身特异性抗体,最终导致免疫紊乱。众所周知,ABO 血型的形成是一种自然免疫抑制的过程,而 *E. Coli* 的表面抗原与人血型 B 抗原相同,我们已经知道 galectin-4 上的 CRD2 可以与 B 血型的碳水化合物紧密结合^[15],因此推测 galectin-4 可能是通过与 *E. Coli* 表面的碳水化合物结合来破坏膜的完整性和细菌的运动,从而直接将其杀死^[16]。然而,galectin-4 的杀菌效力并不是特异针对血型 B 抗原,还对另一种大肠埃希菌表达的表面碳水化合物 α -1,3-半乳糖有杀菌作用^[14],这倒提示我们对其病原体的免疫作用可能都是以识别表明碳水化合物为前提的。

而 galectin-4 在肠道炎症中的作用却存在很大争议。目前的实验性结肠炎模型研究大致分为两组^[17]:体细胞突变型结肠炎与野生型结肠炎。galectin-4 一方面可通过直接刺激体细胞突变型结肠炎模型中的 CD4⁺ T 细胞产生白介素-6 (IL-6)^[18],另一方面可以通过与免疫突触的结合来与 CD4⁺ T 细胞相互作用,通过激活蛋白激酶 C (PKC) 相关途径来刺激 IL-6 的产生。IL-6 是众所周知的炎症细胞因子,在黏膜屏障受损或黏膜损伤的情况下可加剧肠道炎症。此外,IL-6 还可通过激活 STAT3 信号通路来增加 B 细胞淋巴瘤-2 (Bcl-2) 和 B 细胞淋巴瘤 (Bcl-xl) 的表达,从而抑制 CD4⁺ T 细胞的凋亡,进而加快炎症进展^[19-21]。但 PACLIK 等^[22]却发现在野生型结肠炎模型中 galectin-4 可以与 T 细胞表面的 CD3 抗原表位结合,通过钙蛋白酶依赖的方式促进 T 细胞的凋亡并减少包括 IL-6, IL-8, IL-10 和 IL-17 细胞因子的分泌,从而改善炎症。最近发现一种可诱导的肠炎相关的糖蛋白 (CAG) 可能是肠道发生炎症时 galectin-4 的配体^[23]。然而,具体哪些配体与 galectin-4 有特异性的结合,以及 galectin-4 在肠道炎症中的作用还需要进一步的研究来确定。

2 galectin-4 在人体不同肿瘤组织中的表达 免疫组化实验研究发现 galectin-4 在不同恶性肿瘤组织中均有表达。但不同恶性肿瘤中的 galectin-4 表达情况不一。结肠癌 (colorectal cancer, CRC) 是 galectin-4 在肿瘤方面研究最多的肿瘤。RECHRECHE 等^[10,24-25]发现与正常的结肠组织相比,galectin-4 在 CRC 的表达显著降低,并且这种降低可能会促进细胞增殖、迁移和运动,从而影响肿瘤的进展和转移。之后 DELACOUR 等^[26]又进一步发现 galectin-4 在原位癌中的表达要比转移性肿瘤高。这些都提示 galectin-4 可能具有结肠

肿瘤抑制作用。细胞内的 galectin-4 被证实具有调节细胞增殖、凋亡、分化的作用,而胞外的 galectin-4 则具有介导细胞间的黏附作用^[7,27]。有观点认为 galectin-4 对肿瘤的抑制作用可能是因为癌细胞之间以及癌细胞与邻近基质之间的黏附力减弱从而延缓了肿瘤的进展^[28],但具体机制仍需进一步的研究证实。也有研究者认为 galectin-4 是通过促进血管新生及免疫逃逸等途径控制肿瘤进展的^[13,26,29]。目前认同度较高的两种通路学说分别为 Wnt/ β -连环蛋白信号通路和 IL-6/NF- κ B/STAT3 信号通路。SATELLI 等^[24,30]发现 galectin-4 作为 CRC 抑制因子参与了 WNT 信号通路,在 CRC 细胞中,galectin-4 通过交联 Wnt 信号通路蛋白 (APC, 轴蛋白和 β -连环蛋白),促进细胞质中 β -连环蛋白的退化从而导致 β -连环蛋白无法进入细胞核去激活 Wnt 目标基因,从而下调并抑制细胞增殖、迁移。而 IL-6/NF- κ B/STAT3 信号通路提出,galectin-4 是通过下调 IL-6,同时反过来抑制 CRC 中的核因子 κ B (NF- κ B) 的活化和转录激活因子 (STAT3) 的激活^[10,31],使得血管内皮生长因子 (VEGF) 水平、环氧化酶-2 (cox-2) 和其他参与肿瘤发生相关基因下调,从而抑制肿瘤的发展^[32]。总的来说,galectin-4 与 CRC 呈负相关性,具体是哪种通路学说抑制了肿瘤的进展还有待进一步研究。

而在胰腺癌患者的组织中,BAUER 等^[33]发现与正常胰腺组织相比,胰腺囊性肿瘤和胰腺导管腺癌中的 galectin-4 明显高表达,提示其可能参与了促进胰腺肿瘤的发生、发展过程。而 MAFTOUH 等^[34]却发现,在有 galectin-4 存在的胰腺癌细胞中 β -连环蛋白水平在减少,这一结果也耦合了 Wnt/ β -连环蛋白信号通路机制。但具体在胰腺癌患者中,galectin-4 的表达情况如何还需要大样本多中心的实验支持。

在肝癌患者中,CAI 等^[35]发现与初发型肝细胞癌患者相比,galectin-4 在早期复发型/转移型肝癌患者中水平明显下降。galectin-4 的低表达与肿瘤大小、微血管的浸润、恶性分化程度、晚期 TNM 分期和预后不良均有关。此外还发现,血清 galectin-4 水平可能会因为感染乙型肝炎病毒而显著升高。因此提出 galectin-4 表达与肝癌进展密切相关并可能成为判断肝癌患者预后的生物标志物。

在肺癌的研究中,LEMJABBAR-ALAOUI 等^[36]在 2006 年已提出吸烟诱发的肿瘤与 Wnt 通路发生有关,但关于 galectin-4 与吸烟诱发的肿瘤这两者之间是否存在关系,目前还未有定论。2013 年 HAYASHT 等^[37]通过对 148 例肺腺癌标本进

行实验认为 galectin-4 可能成为肺腺癌淋巴结转移的独立预测因子之一,并与不良的临床结果相关^[38-39],但具体机制还不清楚。

在对尿路上皮癌(urothelial carcinoma, UC)患者组织研究中,WU等^[39]分析了 LGALS4 的甲基化和基因表达及其在 UC 中的临床相关性和生物学功能。他们使用定量甲基化-特异性 PCR 法测定了 79 例 UC 患者的肿瘤样本中 LGALS4 的甲基化水平,得到启动子甲基化的 LGALS4 表达与高水平的肿瘤组织学分级和伴有淋巴结转移的 T 分期之间具有正相关($P \leq 0.001$)。此外, LGALS4 超甲基化是 UC 患者生存质量低下的独立预测因子($P < 0.05$)。这表明 galectin-4 抑制了 UC 的生长、迁移和侵袭。因此,galectin-4 可以作为肿瘤抑制基因在 UC 进展中发挥作用。

3 结语 galectin-4 作为半乳凝集素家族成员,近几年对其分子结构及生理功能的研究大大增加了对其在某些疾病中潜在角色的理解。虽然目前发现了它的低表达与多种肿瘤的预后不良有关,但具体机制仍不清楚。随着对其作用及机制的进一步研究,发现其与肿瘤发生发展之间的相关性,让 galectin-4 成为某些肿瘤诊断及判断预后的标志物是我们研究的方向。

参考文献:

- [1] COOPER D N, BARONDES S H. God must love gale-ctins; he made so many of them[J]. Glycobiology, 1999, 9(10): 979-984.
- [2] RABINOVICH GA. Galectins: an evolutionarily conserved family of animal lectins with multifunctional properties; a trip from the gene to clinical therapy [J]. Cell Death Differ, 1999, 6(8): 711-721.
- [3] COOPER D N. Galectinomics: finding themes in complexity[J]. Biochim Biophys Acta, 2002, 1572(2/3): 209-231.
- [4] DANGUY A, CAMBY I, KISS R. Galectins and cancer[J]. Biochim Biophys Acta, 2002, 1572(2/3): 285-293.
- [5] BARROW H, RHODES J M, YU Lugang. Simultaneous determination of serum galectin-3 and -4 levels detects metastases in colorectal cancer patients[J]. Cell Onco, 2013, 36(1): 9-13.
- [6] RUSTIGUEL J K, KUMAGAI PS, DIAS-BA-RUFFI M, et al. Recombinant expression, purification and preliminary biophysical and structural studies of C-terminal carbohydrate recognition domain from human galectin-4[J]. Protein Expr Purif, 2015, 118: 39-48.
- [7] HUFLEGT M E, LEFFLER H. Galectin-4 in normal tissues and cancer[J]. Glycocon J, 2003, 20(4): 247-255.
- [8] MEHRABIAN M, GITT M A, SPARKES R S, et al. Two members of the S-lac lectin gene family, LGALS1 and LGALS2, reside in close proximity on human chromosome 22q12-q13[J]. Genomics, 1993, 15(2): 418-420.
- [9] BARONDES S H, CASTRONOVO V, COOPER D N, et al. Galectins: a family of animal beta-pgalactoside-binding lectins[J]. Cell, 1994, 76(4): 597-598.
- [10] RECHRECHE H, MALLO G V, MONTALTO G, et al. Cloning and expression of the mRNA of human galectin-4, an S-type lectin down-regulated in colorectal cancer[J]. Eur J Biochem, 1997, 248(1): 225-230.
- [11] VAN DE WETERING M, SANCHO E, VERWEIJ C, et al. The beta-catenin/TCF-4 complex imposes a crypt progenitor phenotype on colorectal cancer cells [J]. Cell, 2002, 111(2): 241-250.
- [12] MICHAEL DANIELSEN E, VAN DEURS B. Galectin-4 and small intestinal brush border enzymes form clusters[J]. Mol Biol Cell, 1997, 8(11): 2241-2251.
- [13] WOOTERS M A, ROPP S L, ERICKSON A K, et al. Identification of galectin-4 isoforms in porcine small intestine[J]. Biochimie, 2005, 87(2): 143-149.
- [14] STOWELL S R, ARTHUR C M, DIAS-BARUFFI M, et al. Innate immune lectins kill bacteria expressing blood group antigen[J]. Nat Med, 2010, 16(3): 295-301.
- [15] ANDERSSON M, CARLIN N, LEONTEIN K, et al. Structural studies of the O-antigenic polysaccharide of *Escherichia coli* O86, which possesses blood-group B activity[J]. Carbohydr Res, 1989, 185(2): 211-223.
- [16] YAMAMOTO F I, CLAUSEN H, WHITE T, et al. Molecular genetic basis of the histo-blood group ABO system[J]. Nature, 1990, 345(6272): 229-233.
- [17] MATHIEU A, NAGY N, DECAESTECKER C, et al. Expression of galectins-1, -3 and -4 varies with strain and type of experimental colitis in mice[J]. Int J Exp Pathol, 2008, 89(6): 438-446.
- [18] HOKAMA A, MIZOGUCHI E, SUGIMOTO K, et al. Induced reactivity of intestinal CD4 + T cells with an epithelial cell lectin, galectin-4, contributes to exacerbation of intestinal inflammation[J]. Immu-

- nity, 2004, 20(6): 681-693.
- [19] ATREYA R, MUDTER J, FINOTTO S, et al. Blockade of interleukin 6 trans signaling suppresses T-cell resistance against apoptosis in chronic intestinal inflammation: evidence in crohn disease and experimental colitis in vivo[J]. *Nat Med*, 2000, 6(5): 583-588.
 - [20] ALLOCCA M, JOVANI M, FIORINO G, et al. AntiIL-6 treatment for inflammatory bowel diseases: next cytokine, next target[J]. *Curr Drug Target*, 2013, 14(12): 1508-1521.
 - [21] WALDNER M J, NEURATH M F. Master regulator of intestinal disease: IL-6 in chronic inflammation and cancer development[J]. *Semin Immunol*, 2014, 26(1): 75-79.
 - [22] PACLIK D, DANESE S, BEMDT U, et al. Galectin-4 controls intestinal inflammation by selective regulation of peripheral and mucosal T cell apoptosis and cell cycle[J]. *PLoS One*, 2008, 3(7): e2629.
 - [23] NISHIDA A, NAGAHAMA K, IMAEDA H, et al. Inducible colitis-associated glycome capable of stimulating the proliferation of memory CD4⁺ T cells[J]. *J Exp Med*, 2012, 209(13): 2383-2394.
 - [24] KIM S W, PARK K C, JEON S M, et al. Abrogation of galectin-4 expression promotes tumorigenesis in colorectal cancer[J]. *Cell Oncol*, 2013, 36(2): 169-178.
 - [25] BARROW H, GUO Xiuli, WANGALL H H, et al. Serum galectin-2, -4, and -8 are greatly increased in colon and breast cancer patients and promote cancer cell adhesion to blood vascular endothelium[J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(22): 7035-7046.
 - [26] DELACOUR D, GOUYER V, ZANETTA J P, et al. Galectin-4 and sulfatides in apical membrane trafficking in enterocyte-like cells[J]. *J Cell Biol*, 2005, 169(3): 491-501.
 - [27] HUFLEJT M E, JORDAN E T, GITT M A, et al. Strikingly different localization of galectin-3 and galectin-4 in human colon adenocarcinoma T84 cells. Galectin-4 is localized at sites of cell adhesion[J]. *J Biol Chem*, 1997, 272(22): 14294-14303.
 - [28] RUMILLA K M, ERICKSON L A, ERICKSON A K, et al. Galectin-4 expression in carcinoid tumors[J]. *Endocr Pathol*, 2006, 17(3): 243-249.
 - [29] BELO A, VAN DER SAY A M, TEFSSEN B, et al. Galectin-4 reduces migration and metastasis formation of pancreatic cancer cells[J]. *PLoS One*, 2013, 8(6): e65957.
 - [30] SATELLI A, RAO P S, THIRUMALAS, et al. Galectin-4 functions as a tumor suppressor of human colorectal cancer[J]. *Int J Cancer*, 2011, 129(4): 799-809.
 - [31] LANG SA. Targeting heat shock protein 90 in pancreatic cancer impairs insulin-like growth factor-I receptor signaling, disrupts an interleukin-6/signal-transducer and activator of transcription 3/hypoxia-inducible factor-1alpha autocrine loop, and reduces orthotopic tumor growth[J]. *Clin Cancer Res*, 2007, 13(21): 6459-6468.
 - [32] CAO Zhanqi, GUO Xiuli. The role of galectin-4 in physiology and diseases[J]. *Protein Cell*, 2016, 7(5): 314-324.
 - [33] BAUER A, KLEEFF J, BIER M, et al. Identification of malignancy factors by analyzing cystic tumors of the pancreas[J]. *Pancreatology*, 2009, 9(1/2): 34-44.
 - [34] MAFTOUH M, BELO A L, AVAN A, et al. Galectin-4 expression is associated with reduced lymph node metastasis and modulation of Wnt/ β -catenin signalling in pancreatic adenocarcinoma[J]. *Oncotarget*, 2014, 5(14): 5335-5349.
 - [35] CAI Zhixiong, ZENG Yongyi, XU Bo, et al. Galectin-4 serves as a prognostic biomarker for the early recurrence/metastasis of hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer Sci*, 2014, 105(11): 1510-1517.
 - [36] LEMJABBAR-ALAOUI H, DASARI V, SIDHU S S, et al. Wnt and hedgehog are critical mediators of cigarette smoke-induced lung cancer[J]. *PLoS One*, 2006, 1(1): e93.
 - [37] HAYASHI T, SAITO T, FUJIMURA T, et al. Galectin-4, a novel predictor for lymph node metastasis in lung adenocarcinoma[J]. *PLoS One*, 2013, 8(12): e81883.
 - [38] HIPPO Y, YASHIRO M, ISHII M, et al. Differential gene expression profiles of scirrhous gastric cancer cells with high metastatic potential to peritoneum or lymph nodes[J]. *Cancer Res*, 2001, 61(3): 889-895.
 - [39] WU Meeimaan, LI Chingfei, LIN Lifang, et al. Promoter hypermethylation of LGALS4 correlates with poor prognosis in patients with urothelial carcinoma[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(14): 23787-23802.